


Indolylpiperidine compound and preparation process and use thereof**Publication number:** CN1345724 (A)**Also published as:****Publication date:** 2002-04-24 CN1317276 (C)**Inventor(s):** SHEN JINGKANG [CN]; CAI MAOJUN [CN]; JIANG HUALIANG [CN]**Applicant(s):** SHANGHAI PHARMACEUTICAL INST C [CN]**Classification:****- international:** *A61P25/28; C07D401/06; C07D401/12; A61P25/00; C07D401/00*; (IPC1-7): C07D401/12; A61P25/28; C07D401/06**- European:****Application number:** CN20001025487 20000929**Priority number(s):** CN20001025487 20000929**Abstract of CN 1345724 (A)**

The present invention provides a kind of indoxyl piperidine compound. The pharmacological tests show that said kind of compound can be used as inhibitor of acetylcholin esterase, can competitively inhibit the activity of acetylcholin esterase, can delay hydrolysis of acetylcholin so as to raise the action of acetylcholin in synapsis and attain the goal of curing presenile dementia.

Data supplied from the *esp@cenet* database — Worldwide

XP-002253986

1/1 - (C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1113

AN - 2003:475519 CAPLUS

DN - 139:6769

TI - Preparation of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease

IN - Shen, Jingkang; Cai, Maojun; Jiang, Hualiang; Chen, Kaixian; Tang, Xican;
Liu, Dongxiang; Luo, Xiaomin

PA - Shanghai Pharmaceutical Inst., Chinese Academy of Sciences, Peop. Rep.
China

SO - Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu, 19 pp.

CODEN: CNXXEV

DT - Patent

LA - Chinese

FAN.CNT 1

PATENT NO. KIND DATE APPLICATION NO. DATE

PN - CN1345724 A 20020424 CN 2000-125487 20000929

PR - CN 2000-125487 20000929

OS - MARPAT 139:6769

IT - Alzheimer's disease

Anti-Alzheimer's agents

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

IT - 9000-81-1, Acetylcholine esterase

RL: BSU (Biological study, unclassified); BIOL (Biological study)

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

IT - 1477-50-5, 2-Indolecarboxylic acid 3612-20-2, 1-Benzyl-4-piperidone

4009-98-7, Methoxymethyltriphenylphosphonium chloride 16136-58-6

16498-68-3 40899-71-6, 1-Benzenesulfonylindole 86945-25-7 88915-26-8

99532-45-3 113028-07-2 147908-88-1 535930-71-3 535930-72-4

RL: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

IT - 22065-85-6P 120014-33-7P 535930-73-5P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT
(Reactant or reagent)

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

IT - 535930-54-2P 535930-56-4P 535930-57-5P 535930-58-6P 535930-60-0P

535930-64-4P 535930-66-6P 535930-67-7P 535930-68-8P 535930-69-9P

RL: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use);

BIOL (Biological study); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent);

USES (Uses)

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

IT - 535930-50-8P 535930-51-9P 535930-52-0P 535930-53-1P 535930-55-3P

535930-59-7P 535930-61-1P 535930-62-2P 535930-63-3P 535930-65-5P

535930-70-2P

RL: SPN (Synthetic preparation); THU (Therapeutic use); BIOL (Biological
study); PREP (Preparation); USES (Uses)

(prepn. of indolylpiperidines for treatment of Alzheimer's disease)

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07D401/12

C07D401/06 A61P 25/28

/(C07D401/12,21

1: 06,209: 10)

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 00125487.1

[43]公开日 2002 年 4 月 24 日

[11]公开号 CN 1345724A

[22]申请日 2000.9.29 [21]申请号 00125487.1

[71]申请人 中国科学院上海药物研究所

地址 200031 上海市太原路 294 号

[72]发明人 沈竞康 蔡茂军 蒋华良 陈凯先
唐希灿 刘东祥 罗小民

[74]专利代理机构 上海智信专利代理有限公司

代理人 费开遼

权利要求书 4 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 一类吲哚基哌啶类化合物及其制备方法和用途

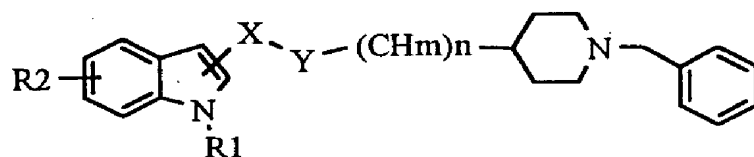
[57]摘要

本发明提供了一类吲哚基哌啶类化合物,经药理试验证实该类化合物为乙酰胆碱酯酶抑制剂,它们竞争性地抑制乙酰胆碱酯酶的活性,延缓乙酰胆碱的水解,从而提高乙酰胆碱在突触的作用,达到对症治疗早老性痴呆的目的。

ISSN 1000-8427

权利要求书

1、一类吡啶基哌啶类化合物，结构如下：



其中

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基；苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

X 为 $C=O$ ， $C=N-OR_b$ ， $S=O$ 、 $-SO_2-$ ，其中 R_b 为 H， C_1 - C_4 烷基；

Y 为 $-NR_a$ 、O、 $-CH_2$ ，其中 R_a 为 H， C_1 - C_4 烷基，芳基、苄基，

C_1 - C_4 烷酰基，芳酰基， $m=1-2$ ， $n=0-4$ 。

2、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于

当 X 为 $C=O$ ，Y 为 $-NR_a$ 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

R_a 为 H， C_1 - C_4 烷基，芳基、苄基， C_1 - C_4 烷酰基，芳酰基， $m=1-2$ ， $n=0-4$ 。

3、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于

当 X 为 $C=O$ ，Y 为 O 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基；苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

$m=1-2$ ， $n=0-4$ 。

4、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于

当 X 为 $C=O$ ，Y 为 $-CH_2$ ，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

$m=1-2$, $n=0-4$ 。

5、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于
当 X 为 $C=N-OR_b$ ，Y 为 $-NR_a$ 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

R_a 为 H、 C_1 - C_4 烷基、芳基、苄基、 C_1 - C_4 烷酰基、芳酰基， $m=1-2$, $n=0-4$ ；

R_b 为 H、 C_1 - C_4 烷基。

6、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于：
当 X 为 $C=N-OR_b$ ，Y 为 O 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

$m=1-2$, $n=0-4$ 。

7、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于：
当 X 为 $C=N-OR_b$ ，Y 为 $-CH_2$ 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

$m=1-2$, $n=0-4$ 。

8、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于
当 X 为 $S=O$ ，Y 为 $-NR_a$ 时，

R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基；

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基；

R_a 为 H、 C_1 - C_4 烷基、芳基、苄基、 C_1 - C_4 烷酰基、芳酰基， $m=1-2$, $n=0-4$ 。

9、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物，其特征在于

当 X 为 S=O, Y=O 时,

R₁ 为 H、C₁-C₄ 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R₂ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

m=1-2, n=0-4。

10、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物, 其特征在于

当 X 为 S=O, Y 为 -CH₂ 时,

R₁ 为 H、C₁-C₄ 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R₂ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

m=1-2, n=0-4。

11、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物, 其特征在于

当 X 为 -SO₂, Y 为 -NRa 时,

R₁ 为 H、C₁-C₄ 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R₂ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

Ra 为 H, C₁-C₄ 烷基, 芳基、苄基, C₁-C₄ 烷酰基, 芳酰基, m=1-2, n=0-4。

12、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物, 其特征在于

当 X 为 -SO₂, Y 为 O 时,

R₁ 为 H、C₁-C₄ 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R₂ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

m=1-2, n=0-4。

13、根据权利要求 1 所述的吡啶基哌啶类化合物, 其特征在于

当 X 为 -SO₂, Y 为 -CH₂ 时,

R₁ 为 H、C₁-C₄ 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R₂ 为 H、C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

m=1-2, n=0-4。

14、一类吡啶基哌啶类化合物制备方法, 其特征在于:

(1) 当 X 为 CO, Y = -NRa 或 O 的时, 1-吡啶甲酸或 2-吡啶甲酸与氯化试剂在惰性溶剂中反应得酰氯;

(2) 酰氯在惰性溶剂中在碱的存在下与取代苄基哌啶胺类缩合得吡啶基哌啶化合物;

当 X 为 CO, Y 为 C 时:

① 取代吡啶酮与取代苄基哌啶醛在碱的存在下缩合得化合物 Ib;

② 化合物 Ib 经催化还原得化合物 Ic;

③ Ic 在质子溶剂中在酸催化下或有机碱中与 NH_2OR_b 反应得 Id;

当 X 为 $-\text{SO}_2$, Y 为 -NRa 时,

a. 化合物 VII 用氯磺酸进行磺酸化即得化合物 VIII 的磺酰氯

b. 在磺酰氯 VIII 与化合物 IV 在碱存在下得 Ie

Ie 在碱的作用下水介得 If

If 在碱存在下在惰性溶剂中与卤代烃、磺酸酯、酰氯得产物 Ig

15、一类吡啶基哌啶类化合物, 在制备治疗老年性痴呆药物中应用。

说明书

一类吲哚基哌啶类化合物及其制备方法和用途

本发明涉及吲哚基哌啶类衍生物的合成以及用途。

老年性痴呆 (Alzheimer's disease) 是一种多病因参与渐进性脑功能退化疾病, 其病因至今仍未有结论性的阐明。但其是一种常见的老年疾病, 严重地威胁着老年人的健康, 尤其当今社会逐渐老龄化时, 这一情况越加严峻, 因而引起人们的普遍关注。

目前对老年性痴呆开展药物研究主要有以下几个方面:

1、乙酰胆碱酯酶抑制剂 (ChEI), 它竞争性地抑制乙酰胆碱酯酶的活性, 减缓乙酰胆碱的水解, 从而增强乙酰胆碱在突触的作用来达到治疗老年性痴呆的目的。

2、从乙酰胆碱前体, 如乙酰胆碱磷酸酯等考虑, 目的是通过提高体内乙酰胆碱的生物合成供给;

3、从乙酰胆碱释放剂考虑, 由于乙酰胆碱释放剂用于突触前, 从而增加乙酰胆碱的产生。

4、从受体激动剂考虑, M1 受体激动剂, 模拟乙酰胆碱而作用于突触后的受体。

5、M2 和 M4 受体激动剂作用于突触前, 通过负反馈来调节乙酰胆碱的释放。

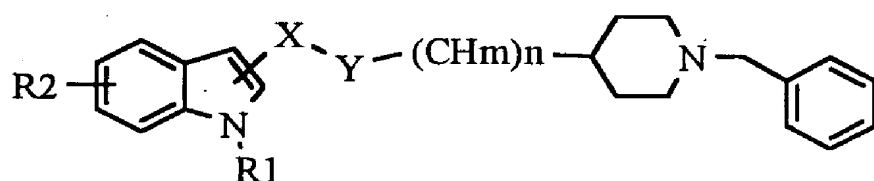
6、烟碱类化合物也可增加乙酰胆碱的释放。

目前对老年性痴呆的治疗主要是根据乙酰胆碱酯酶抑制剂 (AChEI), 以此作用机制的药物临床应用的有他克林 (Tacrine) donepezil 等, 尚有几十种药物处于临床前的研究或正在作临床研究, 从目前的研究分析, 这些抑制剂的结构各不相同, 没有较明显的构效关系, 与本发明相近化合物有以下专利 WO 9312085, WO 9307140, EP 562832。

虽然科学家已经对早老性痴呆疾病作了大量研究并取得了较大进展, 例他克林及 donepezil 药物的出现, 但它们尚存在有不同的缺陷, 他克林对肝脏毒性较大, 而 donepezil 在体内生物剂利用度差, 因此对早老性痴呆疾病仍需继续研究找出一类新型化合物, 开发新一代毒副作用低, 疗效高的药物。

本发明目的是寻找一类具有对乙酰胆碱酯酶高选择性抑制作用的吡啶基哌啶类化合物, 它可用于治疗早老性痴呆疾病药物中应用。

一类吡啶基哌啶类化合物具有如下的结构通式:



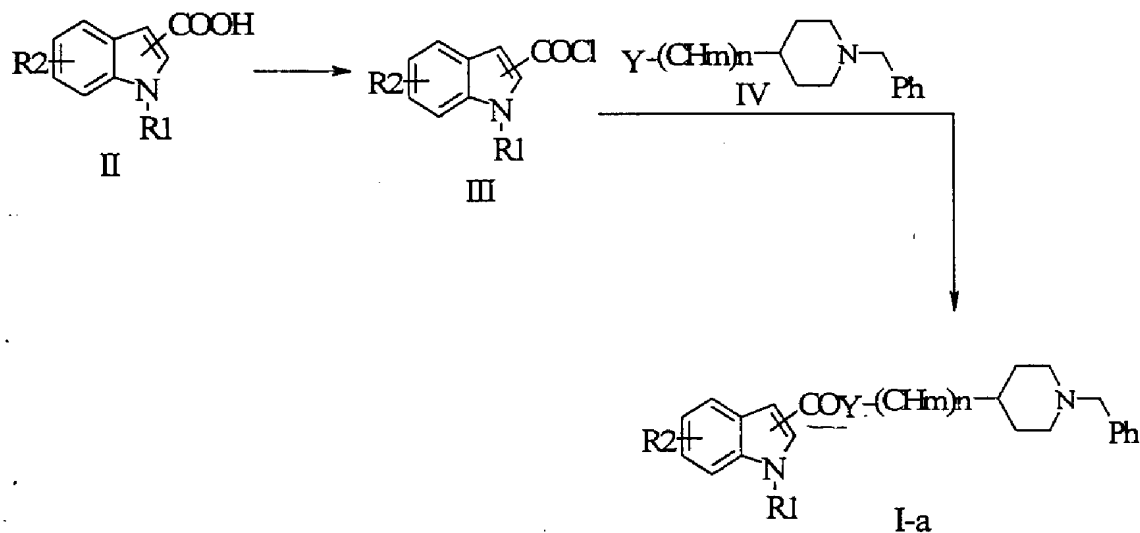
R_1 为 H、 C_1 - C_4 烷基、苯磺酰基、吡啶甲基、苄基;

R_2 为 H、 C_1 - C_4 烷基 C_1 - C_4 烷氧基、氨基、腈基、硝基、羟基;

X 为 $C=O$ 、 $C=N-OR^b$ 、 $S=O$ 、 SO_2 等, 其中 R^b 为 H、 C_1 - C_4 烷基

Y 为 $N-R^a$ 、O、 CH_2 等、其中 R^a 为 H、 C_1 - C_4 烷基、芳基、苄基、 C_1 - C_4 烷酰基、芳酰基等、 $m=1-2$ 、 $n=0-4$ 。

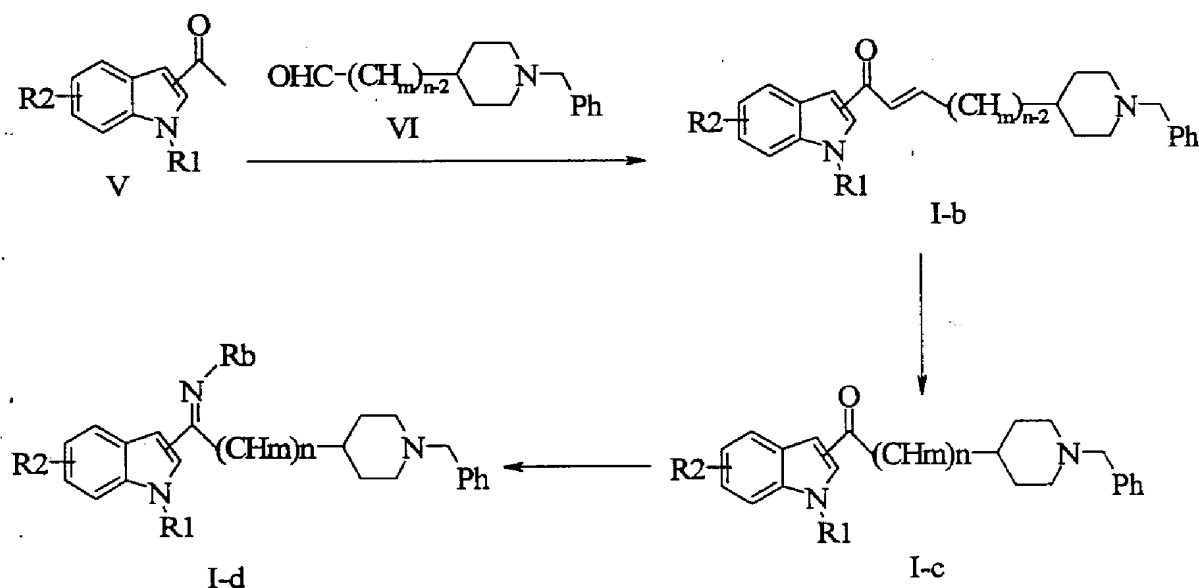
上述的结构通式可通过以下步骤制得:



上面反应式为当 $X=CO, Y=NRa$ 或 O 时, 制备化合物 I 的反应式

上面反应式是用来制备化合物 I 中当 $X=CO, Y=NRa$ 或 O 。其中 X 连接在吲哚环的 2 或 3 位, 通常连接在 2 位。其中起始物 II 可买到或按照文献 (Ulf. Pinder, J. Heterocyclic Chem 25, 1(1988)等方法制得。IV 或参照文献方法制得 (Aloke k. D. et al. J. Med. Chem. 1996, 39(3), 794; Hachiro Sugimoto, et. al. J. Med. Chem. 1990, 33, 1880-1887)。

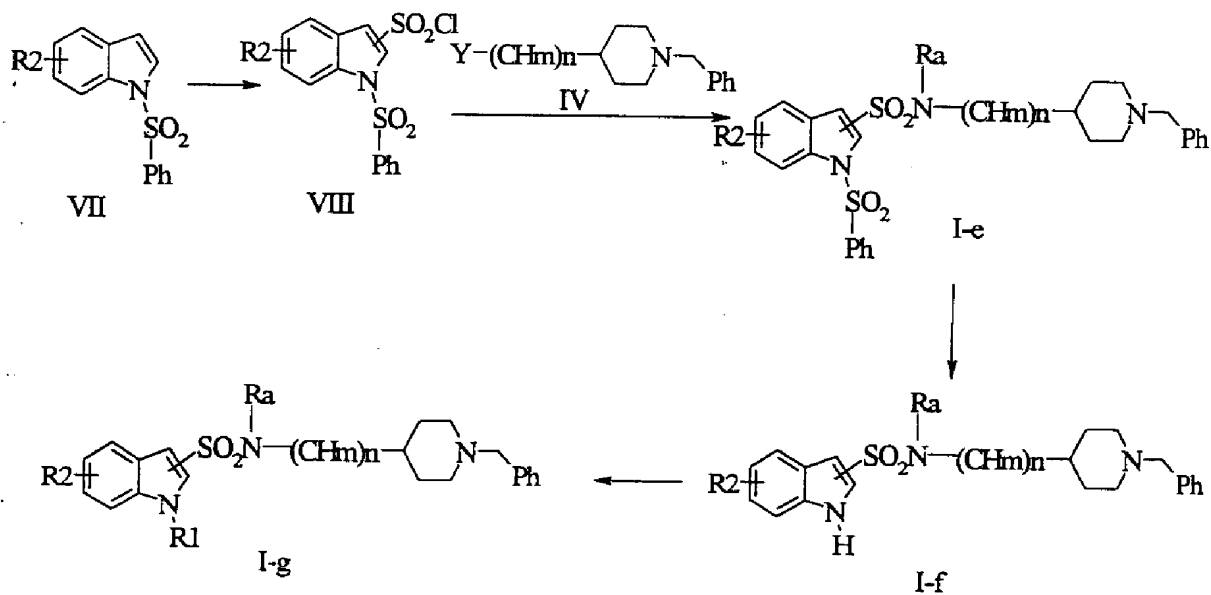
如反应式所示, 化合物 II 与氯化试剂在惰性溶剂中反应得酰氯 III。反应通常在四氢呋喃 (THF)、乙醚 (Et_2O)、二氯甲烷 (CH_2Cl_2)、氯仿 ($CHCl_3$)、苯、甲苯、N,N-二甲酰胺 (DMF) 等溶剂中进行, 所用的氯化试剂有二氯亚砷 ($SOCl_2$)、草酰氯、三氯化磷、三氯氧磷、五氯化磷等。反应可在 $-20 \sim 40^\circ C$ 之间进行, 通常在室温下反应 2~24 小时。所得的酰氯在惰性溶剂中在碱的存在下与 IV 反应得到目标产物 Ia。所适用的溶剂同上。所用的碱有有机碱如吡啶、三乙胺、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、二异丙基乙胺等, 无机碱如碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化钾等。反应通常在 $-40 \sim 40^\circ C$ 之间进行。所得的产物经适当的方法如柱层析、重结晶等提纯可得纯产物。



上面反应式为当 $X=CO$, $Y=C$ 时, 制备化合物 I 的反应式

是一个用来制备化合物 I 中当 $X=CO$ 、 $Y=C$ 时的过程。其中 X 连接在吲哚环的 2 或 3 位。所用的原料 V 可买到或参照下述文献方法制得 (Gordon w.g. Tetrahedron 44, 3195(1988); Kuldip s.b. et al. Can. J.Chem.49, 2354(1971); D.M.Ketcha et.al. J.Org. Chem. 50, 5451(1985)。

如反应式所示, 化合物 V 与化合物 VI 在碱的存在下缩合得到化合物 Ib。反应通常在惰性溶剂中, 在 $-78\sim 0^{\circ}\text{C}$ 下进行。所用的溶剂有 THF、 Et_2O 、DMF、乙二醇二甲醚、乙二醇二乙醚、二氧六环等。所用的碱有丁基锂、苯基锂、二异丙胺基锂、叔丁醇钾、叔丁醇钠等。所得的如 Ib 所示的化合物通过催化还原得 Ic, 通常催化剂用 Pd/C、Pt/C、Raney 镍等在常压下进行。所用的溶剂有乙醇、甲醇、乙酸乙酯、四氢呋喃等, 反应温度可在 $0\sim 60^{\circ}\text{C}$ 之间, 通常在室温下进行。产物 Ic 在质子性溶剂中在酸的催化下或在有机碱中与 NH_2OR_b 反应可得 Id。可用的质子性溶剂有甲醇、乙醇、乙酸、水以及乙醇或甲醇与水的混合溶剂等。可用的有机碱有吡啶、三乙胺等, 一般在吡啶中进行。反应温度可控制在 $20\sim 100^{\circ}\text{C}$ 内, 最好在 $60\sim 70^{\circ}\text{C}$ 之间进行。以上的 Ib~d 都可用适当的方法如柱层析、重结晶等提纯可得纯产物。



上面反应式当 $X=SO_2$ $Y=NRa$ 时, 制备化合物 I 的反应式是用来制备化合物 I 中当 $X=SO_2$ 、 $Y=NRa$ 时的过程, 其中 X 连接在吡啶环的 2 或 3 位。而化合物 VIII 当 SO_2Cl 连在 2 位时可参照文献欧洲专利 EP70698 制得。

如反应式所示, 当 SO_2Cl 连接在吡啶环 3 位时, 可由以下途径得到: 化合物 VII 用氯磺酸进行磺酰化即得。反应通常可在无溶剂或在惰性溶剂下进行, 所用的惰性溶剂有二氯甲烷、氯仿、乙醚、四氢呋喃等, 反应温度在 $-78 \sim 10^\circ C$ 范围内, 通常在 $-10^\circ C$ 下进行。磺酰氯 VIII 与化合物 IV 在碱的存在下可得产生 Ie。反应在惰性溶剂中进行, 所适用的溶剂有二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、乙醚、DMF、苯、甲苯、乙酸乙酯等, 所用的碱有三乙胺、吡啶、DMAP、碳酸钾、碳酸钠等。反应在 $-40 \sim 40^\circ C$ 范围内进行, 通常在 $0^\circ C$ 进行。所得的产物 Ie 在碱的作用下水解得 If。反应通常在质子性溶剂中进行, 所用的溶剂有乙醇、甲醇、正丁醇、水等, 最好在乙醇和水或甲醇和水等混合溶剂中进行。所用的碱有碳酸钾、碳酸钠、氢氧化钠、氢氧化钾等, 反应通常在 $0 \sim 100^\circ C$ 之间进行, 一般在室温即可。所得的产物 If 在碱的存在下在惰性溶剂中与卤代烃、磺酸酯、酰氯等作用可得产物 Ig。这里所用的卤代烃有碘甲烷、溴乙烷、苄氯、苄溴、氯甲基吡啶等, 所用的磺酸酯有硫酸二甲酯、硫酸二乙酯、对甲基苯磺酸酯等, 所用的酰氯有对甲基苯磺酰氯、苯磺酰氯、苯甲酰氯等。所用的碱有钠氢、胺基钠、氢氧化钾、氢氧化钠、叔丁醇钾、叔丁醇钠等; 所用的溶剂有 DMF、THF、 Et_2O 等。反应通常在 $-30 \sim 40^\circ C$ 之间进行, 一般在 $0^\circ C$ 下进行。以上所得的化合物都可用适当的方法如柱层析、重结晶等提纯可得纯产物。

胆碱酯酶活力测定方法:

乙酰胆碱酯酶酶源采用大鼠皮层 5% 匀浆 (用 75 mmol, pH 7.4, $4^\circ C$ 磷酸缓冲液作匀浆介质), 实验前按 10:1 加 4 mmol 丁酰胆碱酯酶的选择性抑制剂四异丙基焦磷酸胺 (iso - OMPA), $37^\circ C$ 保温 5 分钟。丁酰胆碱酯酶酶源系大鼠血清。用比色法测定 ChE 活力。反应总容量为 4 ml, 内含碘化硫代乙酰胆碱 0.3 mmol 或碘化硫代丁酰胆碱 0.4 mmol, 0.1 M pH 7.4 磷酸钠缓冲液 1 ml, 化合物 0.1 - 0.5 ml, 加水补至 4 ml (包括后加酶液量), 于 $37^\circ C$ 保温 5 分钟后加入酶液 0.1 或 0.2 ml, 再保温 8 分钟

后加入 1 ml 3 % 十二烷基磺酸钠 (SDS) 终止反应, 最后加 1 ml 0.2 % 二 (3-羧基-4-硝基) 苯基二硫化物 (即 Ellman' s 试剂) 溶液显色, 产生黄色 5 - 硫- 2 -硝基苯酸阴离子。用 752 型分光光度计于 440 nm 测定光密度, 所有样品均测双管。以未加化合物的测定管光密度作为 100%, 化合物测定管光密度与之比较, 降低的百分率即为酶抑制率。每个化合物均配成 10^{-5} mol/L 浓度进行初筛, 酶抑制率达到 50% 以上者进行 IC_{50} 的测定。按照初筛结果选择化合物的七至九个浓度测定其酶抑制率, 并以该化合物摩尔浓度的负对数与酶抑制率进行线形回归, 求得 50% 抑制时的摩尔浓度即为该化合物的 IC_{50} 值。所得的部分化合物活性结果列表如下:

表 1

Comp.	R1	R2	X-Y(CH _m) _n -	IC ₅₀ (μmol)	
				AchE	BuchE
1	H	H	2-CONHCH ₂	11.5	
2	H	H	2-CONHCH ₂ CH ₂	4.4	
3	Me	H	2-CON(Me)CH ₂		
4	Me	H	2-CON(Me)CH ₂ CH ₂	5.19	
5	Me	OMe	2-COCH=CH	0.014	>32
6	Me	OMe	2-COCH ₂ CH ₂	0.064	9.2
7	Me	H	2-COCH=CH	0.042	>210
8	Me	H	2-COCH ₂ CH ₂	0.154	25.6
9	Bs	H	3-COCH=CH	1.7	
10	Bs	H	3-COCH ₂ CH ₂	0.9	592
11	Bs	OMe	2-COCH=CH	0.175	57.6
12	Bs	OMe	2-COCH ₂ CH ₂	0.364	394
13	Bs	H	2-COCH ₂ CH ₂	5.4	
14	Bs	H	3-SO ₂ NHCH ₂	1.3	
15	Bs	H	3-SO ₂ N(Me)CH ₂	0.6	
16	Bs	H	3-SO ₂ NHCH ₂ CH ₂	63.5	
17	Bs	H	3-SO ₂ N(Me)CH ₂ CH ₂	1.75	
18	H	H	3-SO ₂ NHCH ₂	3.2	
19	Me	H	3-SO ₂ N(Me)CH ₂	0.78	
石杉碱甲				0.114	135
他克林				0.223	92

如表 1 所示, 这些化合物均有较强的活性, 此外, 它们对 BuChE 的作用非常弱, 因而有很高的选择性。

实施例:

例 1: 吡啶-2-甲酰(1-苄基-4-哌啶基) 甲胺

0.3g 2-吡啶甲酸悬浮在 6ml 干燥的氯仿中, 用冰水浴冷却, 加入 0.5ml 新处理过的二氯亚砷, 让其自然升温, 搅拌过夜。减压蒸去溶剂(控制温度 $T < 35^{\circ}\text{C}$)。加入 10ml 干燥的二氯甲烷, 蒸干。如此重复再处理 2 次, 得到淡黄色固体, 溶于 10ml 二氯甲烷中, 用冰水浴冷却, 滴加入 270mg 1-苄基-4-哌啶甲胺在 5ml 二氯甲烷中的溶液, 加完后再加 0.3ml 三乙胺, 0°C 搅拌 30min, 反应液用 20ml 水洗二次, 再用 15ml 饱和的碳酸钠溶液洗一次, 有机层用无水碳酸钾干燥。蒸去溶剂, 剩余物过柱(用 200~300 目的硅胶, 纯乙酸乙酯淋洗)得固体, 再从乙酸乙酯中重结晶, 得无色针晶 0.35g, $\text{MP} = 199\sim 200^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(CDCl_3 , $\text{AM} = 400$): 1.30-1.42(2H, m), 1.58-1.78(3H, m), 1.90-2.00(2H, t-d), 2.90(2H, d), 3.38(2H, t), 3.50(2H, s), 6.26(1H, br), 6.80(1H, d), 7.10-7.62(9H, m), 9.40(1H, br)

例 2: 吡啶-2-甲酰(1-苄基-4-哌啶基)乙胺

操作过程如例 1, 只是用 1-苄基-4-哌啶基乙胺代替 1-苄基-4-哌啶甲胺。得到针状针晶, $\text{MP} = 168\sim 169^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(CDCl_3 , $\text{AM} = 400$): 1.26~1.42(3H, m), 1.50~1.80(4H, m), 1.90~2.00(2H, m), 2.96(2H, m), 3.48~3.58(4H, m), 6.12(1H, br), 6.70~7.66(10H, m), 9.52(1H, S)

例 3: 1-甲基吡啶-2-甲酰(1-苄基-4-哌啶基) 甲胺

操作过程如例 1，只是用 1-甲基吡啶-2-甲酸代替吡啶-2-甲酸。得到针晶，MP=141~2°C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.30~1.42(2H,q-d), 1.60(1H,m), 1.68~1.76(2H,d), 1.90~2.00(2H,t-d), 2.90(2H,d), 3.32(2H,t), 3.50(2H,s), 4.02(3H,s), 6.22(1H,br), 6.78(1H,s), 7.08~7.60(9H,m)

例 4: 1-甲基吡啶-2-甲酰(1-苄基-4-哌啶基)乙胺

操作过程如例 1，只是用 1-甲基吡啶-2-甲酸代替吡啶-2-甲酸，用 1-苄基-4-哌啶基乙胺代替 1-苄基-4-哌啶甲胺。得到针晶，MP=134~135°C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.24~1.40(3H,m), 1.50~1.60(2H,q), 1.66~1.76(2H,m), 1.90~2.00(2H,t), 2.82~2.92(2H,d), 3.40~3.50(4H,m), 4.02(3H,s), 6.12(1H,br), 6.78(1H,s), 7.08~7.62(9H,m)

例 5: 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶

5-a: 1-苄基-4-甲氧次甲基哌啶

50g 氯化甲氧甲基三苯基磷悬浮在 600ml 干燥的无水乙醚中，冰一水浴冷却，保持温度 T = 0~5°C，19g 叔丁醇钾分三批加入，加完后在 0~5°C 搅拌 2.5hr，然后冷却到-5°C，23g 1-苄基-4-哌啶酮溶于 100ml 乙醚中，滴加。加完后在 0 °C 搅拌 2hr，过滤，滤液减压蒸干，得油状物，此油状物用硅胶过柱，用乙酸乙酯—石油醚（1:4）淋洗，得纯的油状产物 20g。

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 2.10~2.20(2H,br), 2.30~2.50(2H,br), 2.48~2.68(3H,br), 3.52(3H,s), 3.68(2H,s), 5.78(1H,s), 7.24~7.40(5H,m)

5-b: 1-苄基-4-哌啶甲醛

由 5-a 制得的 1-苄基-4-甲氧次甲基哌啶 18g 溶解在 120ml 1N 的盐酸中，在氮气下回流 3 小时，冷却，用碳酸钠调至 PH=8，然后用乙酸乙酯（100ml×3）萃取，用 100ml 饱和的氯化钠溶液洗涤，无水硫酸镁干燥。减压蒸去溶剂，剩下的油状物用硅胶柱提纯，用乙酸乙酯-石油醚

(1: 4) 淋洗, 得油状产物 5-b 16.2g, 放置冰箱冷冻凝结为固体, MP=35~37°C。

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.64~1.80(2H,m), 1.84~2.00(2H,m), 2.08~2.34(3H,m), 3.54(2H,s), 7.28~7.40(5H,m), 9.62(1H,br)

5-c: 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶

0.4ml 二异丙胺溶于 20ml 无水无氧的四氢呋喃中, 冷却到 0°C, 加入 1.3ml 2M 的丁基锂环己烷溶液, 搅拌 20min, 冷至-78°C, 加入 0.48g 1-甲基-2-乙酰基-6-甲氧基吡啶在 5ml 无水四氢呋喃的溶液, 控制温度不超过-65°C, 加完后再搅拌 1 小时, 0.5g 1-苄基-4-哌啶甲醛(由 5-b 制得)溶于 5ml 四氢呋喃中滴加入上述反应液, 加完后自然升至室温过夜。然后把反应液倒入 50ml 10%的氯化铵溶液中, 用乙酸乙酯萃取(50ml×4), 合并有机层, 用 100ml 饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥。用硅胶柱提纯, 乙酸乙酯-石油醚(1: 4)淋洗, 得到 600mg 5-c, MP=119~120°C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400):1.56~1.90(4H,m), 2.04~2.36(3H,m), 2.96~3.06(2H,m), 3.60(2H,s), 3.92(3H,s), 4.08(3H,s), 6.70-7.02(4H,m), 7.20-7.40(6H,m), 7.58(1H,s)

例 6: 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙酰基]吡啶

270mg 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶(参照 5-c)溶于 10ml 乙酸乙酯中, 加入 30mg 10%的 Pd/C, 在常压下用氢气还原过夜。然后过滤, 蒸去溶剂, 残渣用硅胶柱提纯, 乙酸乙酯-石油醚(1: 1)淋洗, 得到固体 240mg, MP=74~75°C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.66~1.78(4H,m), 1.98~2.10(2H,m), 2.90(2H,t), 2.90~3.02 (2H,m), 3.60(2H,s), 3.88(3H,s), 4.04(3H,s), 6.20(1H,s), 6.30(1H,d-d), 7.20~7.36(6H,m), 7.52(1H,d)

例 7: 1-甲基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶

操作过程如例 5-c，只是用 1-甲基-2-乙酰基吡啶代替 1-甲基-2-乙酰基-6-甲氧基吡啶，得到固体产物，MP=96~97 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.56~1.64(2H,m), 1.80(2H,d), 2.04(2H,t), 2.28(1H,m), 2.92(2H,d), 3.52(2H,s), 4.08(3H,s), 6.82~7.70(12H,m)

例 8: 1-甲基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙酰基]吡啶

操作过程如例 6，只是用 1-甲基 2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶代替 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶，得到固体产物，MP=57~58 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.32~1.46(3H,m), 1.68~1.76(4H,m), 2.00~2.10(2H,m), 2.94~3.06 (4H,m), 3.60(2H,s), 4.04(3H,s), 7.10~7.38(9H,m), 7.66(1H,d)

例 9: 1-苯磺酰基-3-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶

操作过程如例 5-c，只是用 1-苯磺酰基-3-乙酰基吡啶代替 1-甲基-2-乙酰基-6-甲氧基吡啶，得到固体产物，MP=118~119 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.40~1.90(xH,m), 2.00~2.40(3H,m), 2.90~3.14(2H,m), 3.48(2H,s), 3.54~3.72(2H,m), 6.72(1H,d), 7.02(1H,d-d), 7.20~7.42(7H,m), 7.42~7.54(2H,t), 7.58(1H,t), 7.94(3H,m), 8.20(1H,s), 8.34(1H,d)

例 10: 1-苯磺酰基-3-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙酰基]吡啶

操作过程如例 6，只是用 1-苯磺酰基-3-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶代替 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶，得到固体产物，MP=89~90 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.40~1.90(xH,m), 2.14~2.40(2H,m), 2.90(2H,t), 3.04~3.30(2H,m), 3.48(2H,s), 3.68~3.90(2H,m),

7.20~7.44(7H,m), 7.50(2H,t), 7.60(1H,t), 7.92(3H,m), 8.18(1H,s),
8.28(1H,d)

例 11: 1-苯磺酰基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶

操作过程如例 5-c, 只是用 1-苯磺酰基-2-乙酰基-6-甲氧基吡啶代替 1-甲基-2-乙酰基-6-甲氧基吡啶, 得到固体产物, MP=120~121 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.40~1.96(4H,m), 2.00~2.40(3H,m),
3.02(2H,m), 3.62(2H,s), 3.92(3H,s), 6.60(1H,d), 6.90(2H,m), 7.04(1H,s),
7.20~7.60(11H,m), 7.66(1H,d), 7.94(2H,d)

例 12: 1-苯磺酰基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙酰基]吡啶

操作过程如例 6, 只是用 1-苯磺酰基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶代替 1-甲基-6-甲氧基-2-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙烯酰基]吡啶, 得到固体产物, MP=100~102 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.40(2H,br), 1.60~1.80(3H,m), 2.10(2H,m),
2.90(2H,t), 3.00(2H,m), 3.65(2H,s), 3.90(3H,s), 6.90(1H,d-d), 7.05(1H,s),
7.22~7.60(11H,m), 7.64(1H,d), 7.94(2H,d)

例 13: 1-苯磺酰基吡啶-3-(1-苄基-4-哌啶基)乙基酮甲氧肟

200mg 1-苯磺酰基-3-[3-(1-苄基-4-哌啶基)丙酰基]吡啶溶解在 3ml 无水吡啶中, 加入 200mg 盐酸甲氧基胺, 在 50~60°C 搅拌 2 小时, 冷却, 倒入冰水中, 用乙酸乙酯萃取 (30ml×3), 有机层用饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 残渣用硅胶柱提纯, 乙酸乙酯-石油醚 (1: 2) 淋洗, 得到固体 160mg, MP=96~98 °C

¹H NMR(CDCl₃, AM=400): 1.24~1.40(3H,m), 1.46~1.56(2H,m),
1.66~1.76(2H,m), 1.92~2.04(2H,m), 2.68(2H,m), 2.94(2H,d), 3.52(2H,s),
3.98(3H,s), 7.20~8.26(15H,m)

例 14: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (1-苄基-4-哌啶) 甲胺

14-a: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰氯

10ml 纯的 ClSO_3H 溶于 50ml 干燥的二氯甲烷中, 冷至 -20°C , 较快地滴加 7g 1-苯磺酰基吲哚在 20ml 二氯甲烷中的溶液, 控制温度不超过 -10°C , 20min 内加完, 然后在 -10°C 保持 20min, 立即倒入 100g 碎冰中, 用乙醚萃取, 饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸镁干燥, 蒸去溶剂, 残渣用硅胶柱提纯, 二氯甲烷-石油醚 (1: 1) 淋洗, 得到白色固体 3.2g, $\text{MP}=112\sim113^\circ\text{C}$

^1H NMR(CD_3COCD_3 , AM=400): 7.54~7.66(2H,m), 7.66~7.74(2H,m), 7.74~7.86(1H,m), 7.90~7.96(1H,m), 8.18(1H,t), 8.30(2H,t), 8.78(1H,m)

14-b: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (1-苄基-4-哌啶) 甲胺

350mg 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰氯溶于 10ml 二氯甲烷中, 用冰水浴冷却, 滴加入 270mg 1-苄基-4-哌啶甲胺在 5ml 二氯甲烷中的溶液, 加完后再加 0.3ml 三乙胺, 0°C 搅拌 30min, 反应液用 20ml 水洗二次, 再用 15ml 饱和的碳酸钠溶液洗一次, 有机层用无水碳酸钾干燥。蒸去溶剂, 剩余物过柱 (用 200~300 目的硅胶, 纯乙酸乙酯淋洗) 得无定型固体 0.45g.

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400): 1.28~1.40(2H,m), 1.46~1.58(1H,m), 1.60~1.70(2H,m), 2.02~2.14(2H,m), 2.82(2H,m), 3.02(2H,m), 3.68(2H,s), 5.08(1H,br), 7.20~8.12(15H,m)

例 15: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (N-甲基-1-苄基-4-哌啶) 甲胺

操作过程如例 14-b, 只是用 N-甲基-1-苄基-4-哌啶基甲胺代替 1-苄基-4-哌啶甲胺。得到无定型固体。

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400): 1.18~1.46(2H,m), 1.48~1.80(xH,m), 1.88~2.02(2H,m), 2.76(3H,s), 2.80~3.00(4H,m), 3.5(2H,s),

7.20~8.10(15H,m)

例 16: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (1-苄基-4-哌啶) 乙胺

操作过程如例 14-b, 只是用 1-苄基-4-哌啶基乙胺代替 1-苄基-4-哌啶甲胺。得到无定型固体。

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400): 1.16~1.50(5H,m), 1.64~2.00(xH,m), 2.78~3.04(4H,m), 3.56(2H,s), 4.64(1H,br), 7.20~8.18(15H,m)

例 17: 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (N-甲基-1-苄基-4-哌啶) 乙胺

操作过程如例 14-b, 只是用 N-甲基-1-苄基-4-哌啶基乙胺代替 1-苄基-4-哌啶甲胺。得到无定型固体。

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400): 1.30~1.50(5H,m), 1.66~1.74(2H,m), 2.10(2H,m), 2.76(3H,s), 3.00~3.16(4H,m), 3.68(2H,s), 7.20~8.10(15H,m)

例 18: 吲哚-3-磺酰 (N-甲基-1-苄基-4-哌啶) 甲胺

600mg 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰 (N-甲基-1-苄基-4-哌啶) 甲胺溶解于 15ml 甲醇中, 加水至刚产生浑浊, 再加 2ml 甲醇, 然后加入 200mg 氢氧化钾固体, 室温搅拌 3 小时, 蒸去甲醇, 加入 10ml 水以及 20ml 二氯甲烷, 水层再用二氯甲烷萃取 (20ml \times 2), 有机层合并, 用饱和的氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 蒸去溶剂, 残渣用硅胶柱提纯, 二氯甲烷-甲醇 (20: 1) 淋洗, 得到白色固体 400mg, MP=169~170 $^{\circ}\text{C}$

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400): 1.18~1.42(2H,m), 1.50~1.72(5H,m), 1.86~2.00(2H,t), 2.72(3H,s), 2.88(2H,d), 3.50(2H,s), 7.20~7.92(10H,m), 8.86(1H,br)

例 19: 1-甲基吲哚-3-磺酰 (N-甲基-1-苄基-4-哌啶) 甲胺

30mg 钠氢悬浮在 15ml 无水四氢呋喃中, 冰水浴冷却, 250mg 吲哚-3-

磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）甲胺溶解在 8ml 无水四氢呋喃中滴加，加完后再搅拌 1 小时，然后加入 95mg 硫酸二甲酯，自然升至室温，搅拌 3 小时，倒入 40ml 水中，用二氯甲烷萃取（15×3），饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，蒸去溶剂，残渣用硅胶柱提纯，二氯甲烷-甲醇（20:1）淋洗，得到无定型固体 260mg。

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400):1.20~1.36(2H,m), 1.50~1.76(5H,m), 1.88~2.00(2H,m), 2.72(3H,s), 2.88(2H,d), 3.48(2H,s), 3.84(3H,s), 7.20~7.92(10H,m)

例 20：吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）乙胺

操作过程如例 18，只是用 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）乙胺代替 1-苯磺酰基吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）甲胺。得到无定型固体。

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400)(HCl salt):1.28~1.48(2H,m), 1.50~2.10(xH,m), 2.50(2H,m), 2.66(3H,s), 2.96(2H,m), 3.36(2H,m), 4.04(2H,m), 7.20~7.90(10H,m), 9.90(1H,br), 11.90(1H,br)

例 21：1-甲基吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）乙胺

操作过程如例 19，只是用吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）乙胺代替吲哚-3-磺酰（N-甲基-1-苄基-4-哌啶）甲胺。得到无定型固体。无定型

^1H NMR(CDCl_3 , AM=400):1.16~1.48(5H,m), 1.56~1.70(xH,m), 1.86 ~ 1.96(2H,m), 2.70(3H,s), 2.78~2.88(2H,d), 2.98~3.08(2H,t), 3.48(2H,s), 3.86(3H,s), 7.20~7.92(10H,m)